

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

09/147770

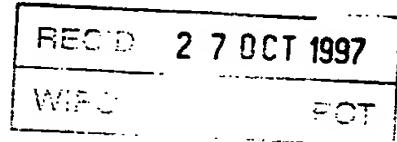
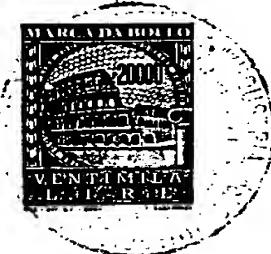
Mod. C.E. - 1-4-7

MODULARIO  
I.C.A. - 101



PC/EP97/04774

MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO  
DIREZIONE GENERALE DELLA PRODUZIONE INDUSTRIALE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per  
N. MI96 A 001821 INV. IND.

PRIORITY DOCUMENT

Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito

Roma,

IL DIRETTORE DELLA DIVISIONE

Ing. A. RONCAGLI

*Roncagli*

MINISTERO DELL'INDUSTRIA  
AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO  
UFFICIO CENTRALE BREVETTI - ROMA

87 9-17-81

MODULO

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione **INICOX S.A.**

Residenza **PARIGI - FR**

codice

2) Denominazione

Residenza

codice

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.C.B.

cognome nome **SAMA DANIELE**

cod. fiscale

**00 00 010 44 13 70 151**

denominazione studio di appartenenza

via **G. B. MORGAGNI**

n.

2

città **MILANO**

cap **20129**

(prov) **MI**

C. DOMICILIO ELETTIVO DESTINATARIO

via

n.

città

cap

(prov)

D. TITOLO

classe proposta (sez/ci/scl)

gruppo/sottogruppo

**"USO DI NITRODERIVATI PER L'INCONTINENZA URINARIA"**

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI  NO

SE ISTANZA: DATA

N° PROTOCOLLO

E. INVENTORI DESIGNATI cognome nome

1) **DEL SOLDATO PIERO**

3)

cognome nome

2) **SANNICOLO' FRANCESCO**

4)

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato  
S/R

SCIOLGIMENTO RISERVE  
Data N° Protocollo

1) \_\_\_\_\_

MI 956A 001821

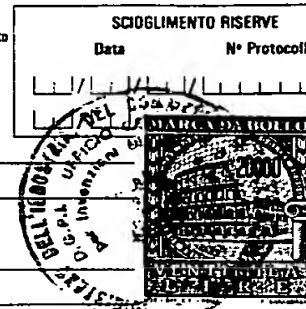
6

2) \_\_\_\_\_

7

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI



DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1)  PROV n. pag. **166** riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) ....  
Doc. 2)  PROV n. tav.  disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) ....  
Doc. 3)  RIS lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale ....  
Doc. 4)  RIS designazione inventore ....  
Doc. 5)  RIS documenti di priorità con traduzione in italiano ....  
Doc. 6)  RIS autorizzazione o atto di cessione ....  
Doc. 7)  nominativo completo del richiedente ....

SCIOLGIMENTO RISERVE	
Data	N° Protocollo
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
confronta singole priorità	_____
_____	_____

8) attestato di versamento, totale lire **NOVECENTOQUINDICIMILA** obbligatorio  
9) marche da bollo per attestato di brevetto di lire **100** obbligatorio

COMPILATO IL **04/09/1996** FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE (I) **D. NICCOX S.A.**

CONTINUA SI/NO **NO**

**SAMA PATENTS (DANIELE SAMA)**

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIENDE COPIA AUTENTICA SI/NO **SI**

UFFICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI

**MILANO**

15

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

**MI956A 001821**

Reg.A

L'anno milleseicento

NOVANTASEI

il giorno

**QUATTRO**

del mese di

**SETTEMBRE**

Il(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di **00** fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopra riportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

DEPOSANT:

numero  
del doppio

L'UFFICIALE ROGANTE

**ADELF PAGNONCELLI**

## RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

REG. N.

DATA DI DEPOSITO

04/09/1980 4F 9617/061

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCO

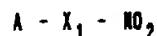
04/09/1980

## D. TITOLO

"USO DI NITRODERIVATI PER L'INCONTINENZA URINARIA"

## L. RIASSUNTO

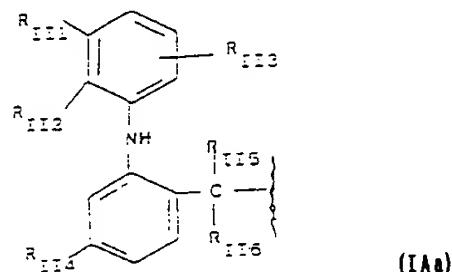
USO DEI SEGUENTI GRUPPI DI COMPOSTI, O LORO COMPOSIZIONI PER LA PREPARAZIONE DI UN MEDICAMENTO PER IL TRATTAMENTO DELLE INCONTINENZE URINARIE, AVENTI FORMULA GENERALE:



O LORO SALI, IN CUI:

A =  $R(CO)_t$  E IN CUI t È UN INTERO DA 0 A 1;X = O, NH, NR<sub>1c</sub> DOVE R<sub>1c</sub> È UN ALCHILE LINEARE O RAMIFICATO DA 1 A 10 ATOMI DI C;

R È IA) IN CUI t = 1

E X<sub>1</sub> È UGUALE AD -YO- DOVE Y È UN ALCHILENE C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> CICLOALCHILE O OSSIALCHILDERIVATI.

## M. DISEGNO

TESTO  
COME DEPOSITATO



Descrizione dell'invenzione industriale a nome:

NICOX S.A., di nazionalità francese, con sede in 45 Avenue Kléber, 75116 Paris, Francia

\* \* \* \* \*

La presente invenzione riguarda nuovi farmaci da utilizzarsi per l'incontinenza urinaria.

Più in particolare l'invenzione si riferisce a nuovi composti contenenti un gruppo donatore di ossido nitrico nella sua struttura chimica ed aventi superiore efficacia nel trattamento di alcune forme di incontinenza urinaria e che risultano ben tollerati dall'organismo.

E' ben noto che l'incontinenza urinaria può essere considerata un disturbo del controllo della minzione, conseguente a una lesione o a una disfunzione delle basse vie urinarie. In particolare sono coinvolte la muscolatura liscia della vescica urinaria detta muscolo detrusore e gli sfinteri uretrali interni (muscolatura liscia) ed esterni (muscolatura striata). Si veda ad esempio Ferguson D. and Christopher N., Urinary Bladder Function and Drug Development, Trends in Pharmacological Sciences, 1996, 17, 161-165. In questa pubblicazione viene menzionato che esistono vari tipi di incontinenza caratterizzati da cause e sintomi diversi. In particolare si possono citare:

- incontinenza da sforzo che consiste nella perdita di piccole quantità di urina a seguito di aumento di pressione

intraaddominale, a causa per esempio, di un colpo di tosse o di uno sforzo. E' dovuta al cambiamento dell'angolatura vescico-uretrale e al rilasciamento della muscolatura degli sfinteri uretrali. E' frequente nelle donne soprattutto multipare;

- l'incontinenza da urgenza che consiste nell'incapacità di controllare la vescica e si manifesta con un improvviso e impellente stimolo a urinare. E' dovuta a contrazioni intermittenti della muscolatura della vescica senza cause evidenti (instabilità del detrusore) o conseguenti a cistite interstiziale o altri fenomeni infiammatori che causano ipereccitabilità della vescica. Sembra che in tutti questi casi siano presenti alterazioni dell'innervazione vescicale;
- incontinenza da sovradistensione vescicale che si verifica nei casi di ritenzione urinaria cronica dovuta a cause ostruttive. La vescica non si svuota mai in modo completo, con conseguente perdita continua di piccole quantità di urina;
- incontinenza totale che consiste nella completa mancanza di controllo sulla vescica conseguente a incapacità di controllare gli sfinteri. E' conseguenza di gravi danni neurologici.

Nell'arte nota le terapie disponibili si basano su tre differenti approcci - si veda ad esempio la pubblicazione ci-

SV

tata sopra e Anderson K.E., Pharmacology of Lower Urinary Tract Smooth Muscles and Penile Erectile Tissues, Pharmacological Reviews, 1993, 45, 253-308:

- riduzione dell'attività del detrusore,
- modifica della trasmissione nervosa sensoria,
- modifica delle resistenze uretrali.

Secondo il primo approccio la contrazione del detrusore viene stimolata dal sistema parasimpatico e l'acetilcolina è il principale mediatore. Pertanto per ridurre l'iperattività vescicale si utilizzano farmaci anticolinergici, efficaci, ma di uso limitato a causa dell'attività anticolinergica a livello sistematico. Infatti si verificano effetti collaterali quali ad esempio secchezza delle fauci, costipazione e tachicardia. Se si considera che spesso l'irritabilità vescicale è associata a patologie ostruttive della vescica, la somministrazione di anticolinergici rischia di scatenare crisi di ritenzione urinaria acuta.

Un altro approccio farmacologico per ridurre l'attività del detrusore prevede l'uso di farmaci che facilitano l'apertura dei canali del potassio o di calcio antagonisti, rilassanti della muscolatura liscia. Si hanno tuttavia svantaggi come una marcata azione ipotensiva dovuta all'effetto aspecifico di vasodilatazione prodotto da questi farmaci.

Un ulteriore intervento farmacologico per ridurre l'attività del detrusore consiste nell'uso di inibitori della sin-

tesi prostaglandinica che sono stati sperimentati in alcuni casi di iperattività del detrusore e di enuresi con risultati promettenti, ma notevoli effetti collaterali. Il loro utilizzo si basa sul fatto che è stato dimostrato che numerose prostaglandine vengono sintetizzate a livello vescicale in seguito a stimolazione nervosa e alcune di esse avrebbero la funzione di mediatori delle contrazioni del muscolo detrusore. Alcune prostaglandine sarebbero inoltre coinvolte nei fenomeni di incontinenza da urgenza e iperattività vescicale rilevati durante alcune patologie infiammatorie del tratto urinario.

Pertanto i farmaci antiinfiammatori non steroidei sono potenzialmente utili per diminuire la soglia di eccitabilità della vescica urinaria, e sono quindi efficaci nei casi di instabilità del detrusore. Purtroppo essi presentano lo svantaggio che alle dosi attive sono scarsamente tollerati, soprattutto a livello dell'apparato gastrointestinale.

Parimenti gli inibitori dell'enzima NO sintetasi potrebbero prevenire l'ipereccitabilità della vescica e l'iperalgesia conseguenti a fenomeni infiammatori quali la cistite interstiziale; si veda Rice A.S.C., Topical Spinal Administration of a Nitric Oxide Synthase Inhibitor Prevents the Hyper-Reflexia Associated with a Rat Model of Persistent Visceral Pain, Neuroscience Letters, 1995, 187, 111-114. Tuttavia, attualmente non esistono farmaci di questo tipo utilizzabili terapeuticamente a causa della relativa aspecificità del loro



profilo farmacologico.

Il secondo approccio che consiste nella modifica della trasmissione nervosa sensoria (nei casi in cui l'incontinenza urinaria deriva da lesioni del sistema nervoso) prevede l'utilizzo di farmaci attivi sulla neurotrasmissione, ad esempio acido gamma-amminobutirrico (GABA), o peptidi, o purine, che sono importanti neurotrasmettitori a livello delle vie urinarie.

Sono noti anche studi che impiegano la capsaicina per instillazione intravescicale con risultati talora positivi. Tuttavia questo trattamento ha applicazioni cliniche limitate in considerazione del suo effetto transitorio e in più ottenibile solo per uso locale.

Con il terzo approccio si tiene in considerazione il fatto che a livello dell'uretra il tono della muscolatura è mediato da sistemi diversi di neurotrasmissione, quali ad esempio quello adrenergico tramite stimolazione dei recettori  $\alpha$ . Per modificare le resistenze uretrali vengono utilizzati con risultati a volte soddisfacenti farmaci  $\alpha$ -agonisti che aumentano la pressione sopportabile dall'uretra. Tuttavia l'uso di questi composti presenta dei rischi come nel caso delle patologie ostruttive della vescica in cui vengono addirittura utilizzati farmaci alfa-antagonisti. In questi casi si osserva infatti talora un'iperattività degli sfinteri che impedisce il regolare svuotamento vescicale provocando incontinenza da ur-

genza. Anche in questo caso, come pure nel primo approccio sopra descritto, sono da segnalare gravi effetti collaterali di tipo ipotensivo legati all'attività  $\alpha$ -antagonista a livello dell'apparato cardiocircolatorio.

Per aumentare le resistenze uretrali nelle donne con incontinenza da sforzo si utilizza la terapia a base di estrogeni che è risultata efficace nell'aumentare la pressione endouretrale, e nel modificarne la struttura della mucosa, dei vasi e del connettivo. Buoni risultati si sono osservati combinando la terapia con  $\alpha$ -agonisti a quella con estrogeni. Tuttavia occorre segnalare gli effetti collaterali ben noti che si verificano quando viene utilizzata la terapia a base di estrogeni.

Finora i farmaci disponibili commercialmente risolvono il problema solo in un numero limitato di casi ma generalmente inducendo effetti collaterali anche di una certa gravità.

La Richiedente ha inaspettatamente e sorprendentemente trovato che particolari classi di composti donatori di NO, come qui di seguito specificate, possono vantaggiosamente essere utilizzate nel trattamento dei vari tipi di incontinenza urinaria indicati sopra mostrando un profilo farmacologico superiore rispetto a quello dei prodotti noti utilizzati per questo tipo di patologia.

Costituisce oggetto della presente invenzione l'impiego delle seguenti classi di composti, per il trattamento delle incontinenze urinarie, aventi formula generale:

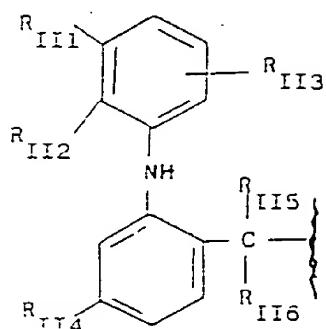
A - X<sub>1</sub> - NO<sub>2</sub>

o loro sali, in cui:

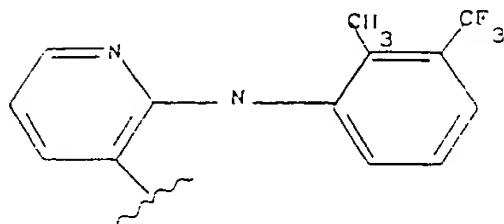
A = R(COX)<sub>t</sub> e in cui t è un intero 0 o 1;X = O, NH, NR<sub>1c</sub> dove R<sub>1c</sub> è un alchile lineare o ramificato da 1 a 10 atomi di C;

R è scelto fra i seguenti gruppi:

gruppo IA) in cui t = 1



(IAa)



(IAb)

dove:

$R_{115}$  è H, alchile  $C_1-C_3$ , lineare o ramificato quando possibile;

$R_{116}$  ha lo stesso significato di  $R_{115}$ , o quando  $R_{115}$  è H può essere benzile;

$R_{111}$ ,  $R_{112}$  e  $R_{113}$ , uguali o diversi fra di loro, sono idrogeno, alchile  $C_1-C_6$  o alcoossi  $C_1-C_6$ , lineari o ramificati quando possibile, o Cl, F, Br;

$R_{114}$  è  $R_{111}$  o bromo;

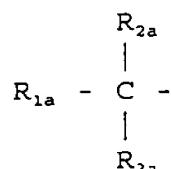
preferiti sono i composti in cui  $R_{111}$ ,  $R_{112}$  e  $R_{114}$  sono H, e  $R_{113}$  è Cl, e  $R_{113}$  è in posizione orto rispetto all'NH;  $R_{115}$  ed  $R_{116}$  sono H, X è uguale a O, e  $X_1$  è  $(CH_2-CH_2-O)_2$ ;

(IAb) è il residuo di 2-[(2-metil-3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridincarbossilico acido] e quando -COOH è presente è noto come flunixin.

I composti preferiti sono quelli in cui X = O;

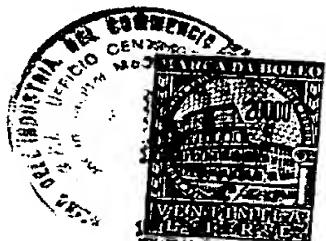
IIA) scelti fra i seguenti:

in cui quando  $t = 1$ ,



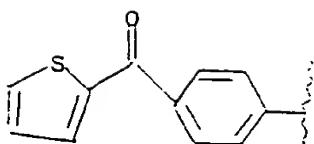
in cui:

$R_{2a}$  ed  $R_{3a}$  sono H, alchile  $C_1-C_{12}$ , lineare o ramificato quando possibile, sostituito o non, allile, con la condizione che se uno dei due è allile l'altro è H; preferibilmente  $R_{2a}$  è H, alchile da 1 a 4 C,  $R_{3a}$  è H;

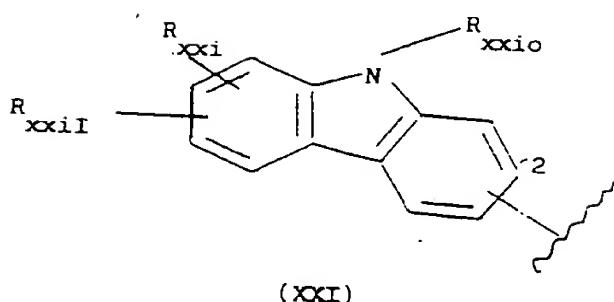


R<sub>1a</sub> è scelto fra

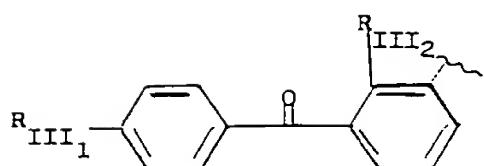
II Aa)



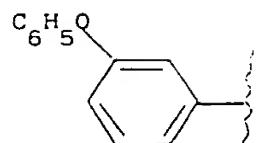
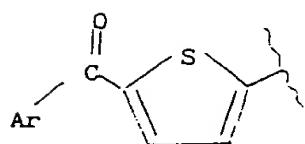
(II)



(XXI)

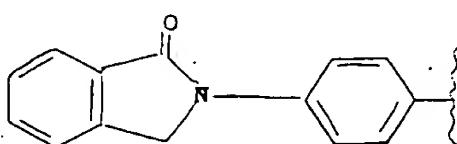


(IV)

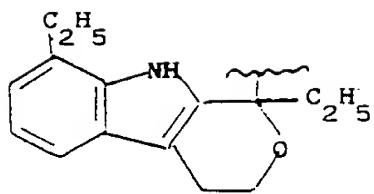


(VII)

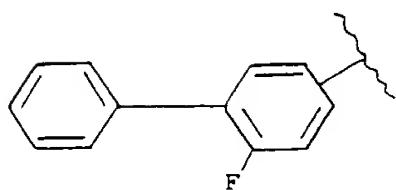
(XXXV)



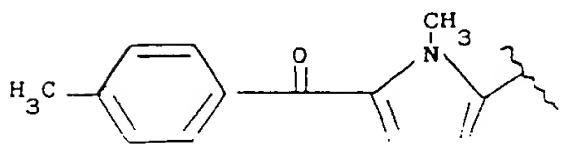
(VI)



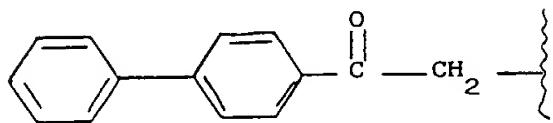
(VIII)



(IX)



(X)



(III)

in cui i significati sono i seguenti:

nei composti di formula (IV), residuo del Ketoprofen:

$R_{1111}$  è H,  $SR_{1113}$  in cui  $R_{1113}$  contiene da 1 a 4 atomi di C,

lineari o ramificati quando possibile;

$R_{1112}$  è H, idrossi;

preferiti sono i composti in cui  $R_{1111}$  e  $R_{1112}$  sono H,  $R_{1a}$  è H, ed  $R_{2a}$  è metile,  $X = O$ ;

nei composti di formula (XXI), residuo del carprofen:

$R_{xx10}$  è H, alchile da 1 a 6 atomi di C lineare o ramificato quando possibile, alcossicarbonile  $C_1-C_6$  legato ad un alchile  $C_1-C_6$ , carbossialchile  $C_1-C_6$ , alcanoile da  $C_1-C_6$ , eventualmente sostituito con alogeni, benzile o albenzile, benzoile o albenzoile;

$R_{xx11}$  è H, alogeno, idrossi, CN, alchile  $C_1-C_6$  eventualmente contenente gruppi OH, alcossi  $C_1-C_6$ , acetile, benzilossi,  $SR_{xx12}$  in cui  $R_{xx12}$  è un alchile  $C_1-C_6$ ; perfluoroalchile da 1 a 3 atomi di C, carbossialchile  $C_1-C_6$  eventualmente contenente gruppi OH,  $NO_2$ , amino, sulfamoile, di-alchil sulfamoile con l'alchile da 1 a 6 atomi di C, o di-fluoroalchilsulfonil con l'alchile da 1 a 3 atomi di C;

$R_{xx13}$  è alogeno, CN, alchile  $C_1-C_6$  contenente uno o più gruppi OH, alcossi  $C_1-C_6$ , acetil, acetamido, benzilossi,  $SR_{1113}$  come sopra definito, perfluoroalchil da 1 a 3 C, idrossi, carbossialchile da 1 a 6 C,  $NO_2$ , ammino, mono- o di-alchil-ammino da 1-6 C; sulfamoile, di-alchil sulf-

moile da 1 a 6 C, o di-fluoroalchilsulfamoile come sopra definiti; oppure  $R_{2a}$  assieme a  $R_{2b}$  è un alchilen diossi da 1 a 6 C;

preferiti sono i composti in cui  $R_{2b}$  è H, il ponte di collegamento è in posizione 2,  $R_{2a}$  è H,  $R_{2b}$  è cloro ed è in posizione para rispetto all'azoto;

$R_{3a}$  è H,  $R^{2a}$  è metile e X è O;

nei composti di formula (XXXV) residuo dell'acido tiaprofenico:

Ar è fenile, idrossifenile eventualmente mono o poli sostituito con alogeno, alcanoile e alcossi da 1-6 C, trialchile da 1-6 C, preferibilmente da 1 a 3 C, ciclo-pentile o-esile o-eptile, eteroarile, preferibilmente tienile, furile eventualmente contenente OH, piridile;

i composti preferiti di (XXXV) sono quelli in cui Ar è fenile,  $R_{3a}$  è H,  $R_{2a}$  è metile e X è O;

nei composti di formula (II), residuo del suprofen,

di cui è stato indicato il preferito dove  $R_{3a}=H$ ,  $R_{2a}=CH_3$  ed X = O, si possono anche utilizzare i suoi equivalenti come descritti e ottenuti nel brevetto USP 4.035.376 qui incorporato integralmente per riferimento.

nei composti di formula (VI),

di cui sono stati indicati i preferiti indoprofen quando  $R_{2a}$  è  $CH_3$ ;

e indobufen quando  $R_{2a}$  è uguale ad H e  $R_{3a} = CH_3$ , e X =



si possono anche usare i suoi equivalenti come descritti e ottenuti secondo il brevetto USP 3,997,669 qui incorporato integralmente per riferimento;

nei composti di formula (VIII),

di cui è stato mostrato il preferito l'etodolac quando  $R_{3a}=R_{2a}=H$  ed  $X = O$ , si possono usare anche i suoi equivalenti come descritti e ottenuti secondo il brevetto USP 3,843,681 qui incorporato integralmente per riferimento;

nei composti di formula (VII),

di cui è stato mostrato il preferito fenoprofen quando  $R_{3a}= H$ ,  $R_{2a}=CH_3$  ed  $X = O$ , si possono usare anche i suoi equivalenti come descritti e ottenuti secondo il brevetto USP 3,600,437 qui incorporato integralmente per riferimento;

nei composti di formula (III),

di cui è stato mostrato il preferito fenbufen quando  $R_{3a}=R_{2a}=H$  ed  $X = O$ , si possono usare anche i suoi equivalenti come descritti e ottenuti secondo il brevetto USP 3,784,701 qui incorporato integralmente per riferimento;

nei composti di formula (X) residuo della tolmetina quando

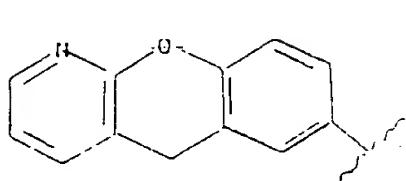
$R_{3a}=R_{2a}=H$  ed  $X = O$ , si possono usare anche i suoi equivalenti come descritti e ottenuti secondo il brevetto FR 1.574.570 qui incorporato integralmente per riferimento;

nei composti di formula (IX) residuo del flurbiprofen quando

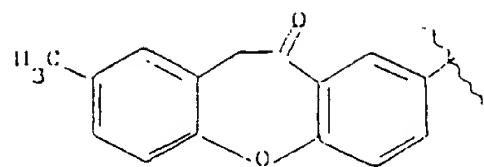
$R_{3a}= H$ ,  $R_{2a}=CH_3$  ed  $X = O$ , si possono usare anche i suoi

equivalenti come descritti nell'arte nota;

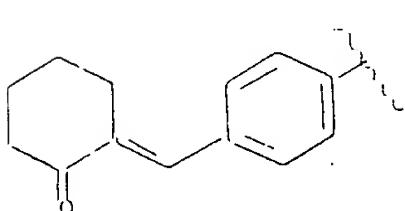
IIAb) :



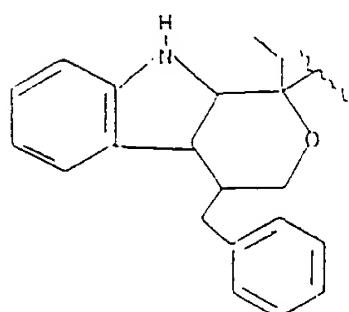
(IIAb)



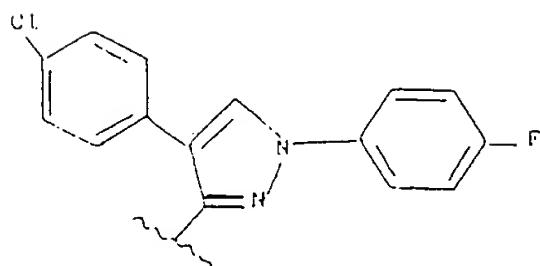
(XXX)



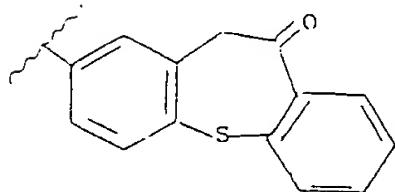
(XXXI)



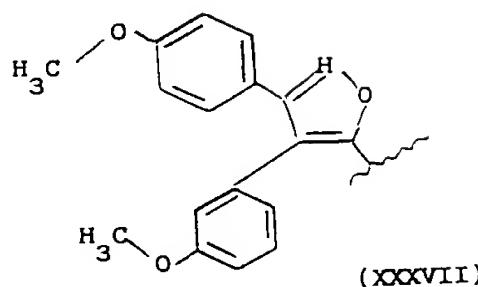
(XXXII)



(XXXIII)



(XXXVI)



(XXXVII)

in cui i significati sono i seguenti:

- IIIa) quando contiene  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$  è noto come pranoprofen:  $\alpha$ -metil-5H-[1]benzopirano [2,3-b]piridin-7-acetico acido.

Nei composti preferiti  $R_{2a} = \text{H}$ ,  $R_{3a} = \text{CH}_3$  e  $X = \text{O}$ ;

- Il residuo (XXX) quando contiene  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$  è noto come bermoprofen: dibenz[b, f]oxepin-2-acetico acido;

Il composto preferito è quello con  $X = \text{O}$ ,  $R_{2a} = \text{H}$ ,  $R_{3a} = \text{CH}_3$ ;

- Il residuo (XXXI) è noto come CS-670:

2-[4-(2-oxo-1-cicloesilidenemetil)fenil]propionico acido, quando il radicale è  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$ .

Il composto preferito ha  $R_{2a} = \text{H}$ ,  $R_{3a} = \text{CH}_3$  e  $X = \text{O}$ ;

- Il residuo (XXXII) deriva dal noto pemadolac che contiene il gruppo  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ;

Il composto preferito ha  $R_{2a} = R_{3a} = \text{H}$  e  $X = \text{O}$ ;

- Il residuo (XXXIII) è noto come pirazolac quando è saturato with  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ :

4-(4-clorofenil)-1-(4-fluorfenil)3-pirazolil acido derivati;

I composti preferiti hanno  $R_{2a} = R_{3a} = \text{H}$  e  $X = \text{O}$ ;

- Il residuo (XXXVI) quando è saturato con  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COO}^-$ , è noto come zaltoprofen.

Quando il residuo è saturato con un gruppo idrossi o amminico o i sali dell'acido, i composti sono noti come dibenzothiepin derivati.

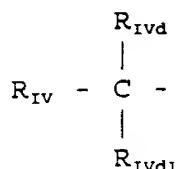
I composti preferiti hanno  $R_{2a} = \text{H}$ ,  $R_{3a} = \text{CH}_3$  e  $X = \text{O}$ ;

- Il residuo (XXXVII) deriva dal noto mofezolac: 3,4-di(p-me-

tossifenil)isoxazol-5-acetico acido quando il residuo è  $\text{CH}_2\text{-COOH}$ .

Composti preferiti sono  $R_{2a} = R_{3a} = \text{H}$ ,  $t = 1$ ,  $X = \text{O}$ ;

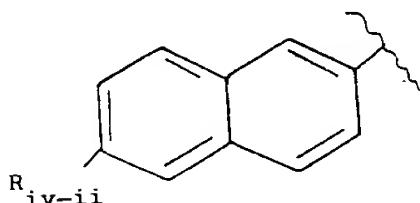
Gruppo IIIA) in cui  $t = 1$



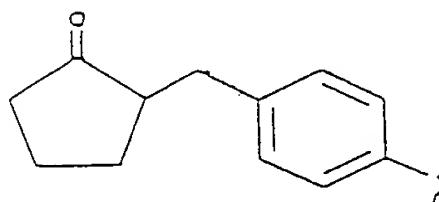
in cui:

$R_{\text{IVd}}$  e  $R_{\text{IVd1}}$  sono almeno uno  $\text{H}$  e, l'altro un alchile da  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_6$  lineare o ramificato quando possibile, preferibilmente  $\text{C}_1$  e  $\text{C}_2$ , o difluoroalchile con l'alchile da 1 a 6 C, preferito  $\text{C}_1$ , oppure  $R_{\text{IVd}}$  e  $R_{\text{IVd1}}$  formano assieme un gruppo metilene;

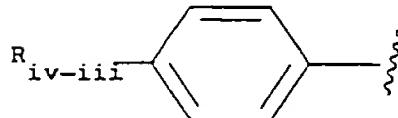
$R_{\text{IV}}$  ha il significato seguente:



(II)



(X)



(III)



in cui i composti del gruppo IIIA) hanno i seguenti significati:

nei composti di formula (II):

$R_{IV-II}$  è un alchile da 1 a 6 C, cicloalchile da 3 a 7 C, alcossimetile da 1-7 C, trifluoroalchile da 1 a 3 C, viniile, etinile, alogeno, alcossi da 1 a 6 C, difluoroalcossi, con l'alchile da 1 a 7 C, alcossimetilossi da 1 a 7 C, alchiltiometilossi con l'alchile da 1 a 7 C, alchil metiltio con l'alchile da 1 a 7 C, ciano, difluorometiltio, fenil- o fenilalchil sostituito con l'alchile da 1 a 8 C; preferibilmente  $R_{IV-II}$  è  $CH_3O$ ,  $R_{IVd}$  è H e  $R_{IVd1}$  è  $CH_3$ , ed è noto come residuo del naproxene;

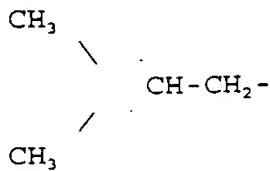
$X = NH$  e  $X_1$  è uguale a  $(CH_2)_4$  o  $(CH_2CH_2O)_2$ ; preferito è anche lo stesso composto in cui X è uguale a O;

nei composti di formula (X) di cui è stato indicato il residuo del loxoprofen, si possono utilizzare come equivalenti i residui indicati in USP 4,161,538 qui incorporato integralmente per riferimento, preferiti sono i composti in cui  $R_{IVd}$  è H e  $R_{IVd1}$  è  $CH_3$ ,  $X = NH$  e  $X_1$  è uguale a  $(CH_2)_4$  o  $(CH_2CH_2O)_2$ ; preferito è anche lo stesso composto in cui X è uguale a O;

nei composti di formula (III):

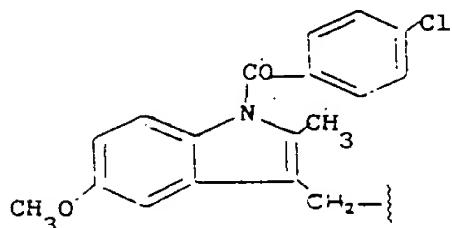
$R_{IV-III}$  è un alchile  $C_2-C_5$  anche ramificato quando possibile,  $C_2$  e  $C_3$  alchilossi, allilossi, fenossi, feniltio, cicloalchile da 5 a 7 atomi di C, eventualmente sostituiti-

to in posizione 1 da un alchile  $C_1-C_2$ ;  
preferito è il composto in cui  $R_{IV-III}$  è



e  $R_{IVd} = \text{H}$ ,  $R_{IVd_1}$  è  $\text{CH}_3$ , composto noto come residuo dell' ibuprofen;  $X = \text{NH}$  e  $X_1$  è uguale a  $(\text{CH}_2)_4$  o  $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2$ ; preferito è anche lo stesso composto in cui  $X$  è uguale a  $\text{O}$ ;

gruppo IV A)



(IV)

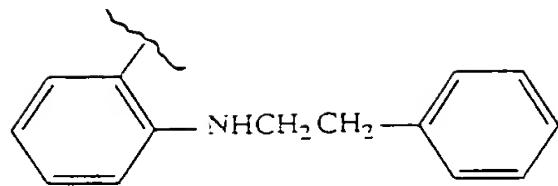
in cui  $A = \text{RCOO}$ ,  $t = 1$ ,

di cui è stato indicato il residuo del noto indometacina, si possono usare anche suoi equivalenti come descritti e ottenuti nel brevetto USP 3,161,654 qui incorporato integralmente per riferimento;

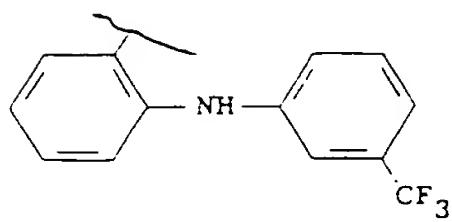
gruppo V A) scelti fra i seguenti:

V Aa) fenamati scelti fra i seguenti:

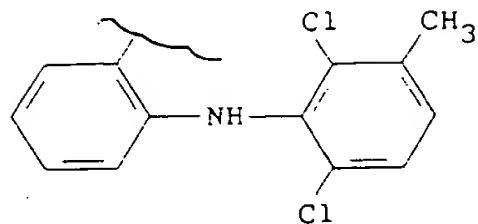
in cui  $t = 1$



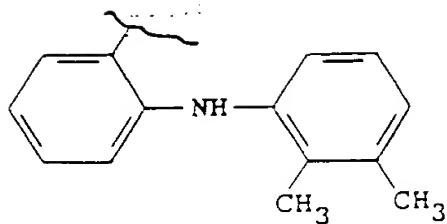
(V Aa1)



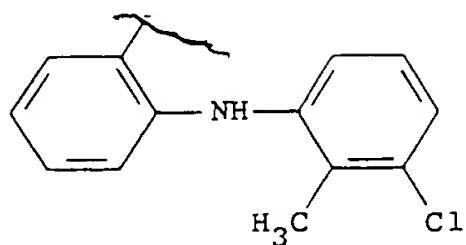
(V Aa2)



(V Aa3)



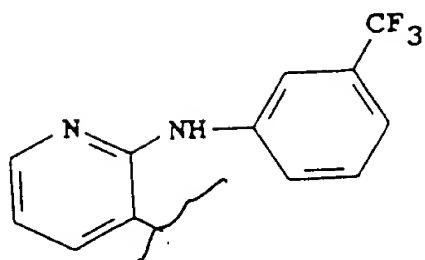
(V Aa4)



(V Aa5)

V Ab) derivati dell'acido niflumico:

in cui t = 1

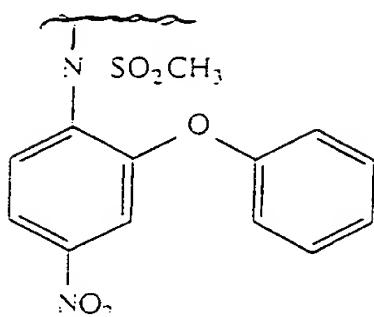


(V Ab1)



V Ac) derivati della nimesulide:

in cui t = 0 ed R è il seguente:



(V Ac1)

in cui il significato nel gruppo V Aa) è il seguente:

nei composti (V Aa1) è stato indicato il residuo dell'acido enfenamico, 2-[(2-feniletil)ammino]acido benzoico in cui il COOH è stato sostituito secondo la presente invenzione.

Esso può essere preparato secondo i brevetti indiani 1-03.066 e 114.805, qui incorporati integralmente per riferimento. Possono essere anche utilizzati prodotti equivalenti contenenti vari sostituenti come indicato in detti brevetti;

nei composti (V Aa2) è stato indicato il residuo dell'acido flufenamico, 2-[[3-(trifluorometil)fenil]-ammino]acido benzoico in cui il COOH è stato sostituito secondo la presente invenzione.

Esso può essere preparato secondo l'articolo Wilkinson, Finar, J. Chem. Soc. 1948, 32, qui incorporato integral-

mente per riferimento. Possono essere anche utilizzati prodotti equivalenti contenenti vari sostituenti come indicato in detto articolo;

nei composti (V Aa3) è stato indicato il residuo dell'acido meclofenamico, 2-[(2,6-dicloro-3-metil-fenil)ammino]acido benzoico in cui il COOH è stato sostituito secondo la presente invenzione.

Esso può essere preparato secondo i brevetti tedesco DE 1.149.015, USP 3.313.848, qui incorporati integralmente per riferimento. Possono essere anche utilizzati prodotti equivalenti contenenti vari sostituenti come indicato in detti brevetti;

nei composti (V Aa4) è stato indicato il residuo dell'acido mefenamico, 2-[(2,3-dimetilfenil)ammino]acido benzoico in cui il COOH è stato sostituito secondo la presente invenzione.

Esso può essere preparato secondo il brevetto belga 605.302, qui incorporato integralmente per riferimento. Possono essere anche utilizzati prodotti equivalenti contenenti vari sostituenti come indicato in detto brevetto; nei composti (V Aa5) è stato indicato il residuo dell'acido tolfenamico, 2-[(3-cloro-2-metilfenil)ammino]acido benzoico in cui il COOH è stato sostituito secondo la presente invenzione.

Esso può essere preparato secondo il brevetto USP

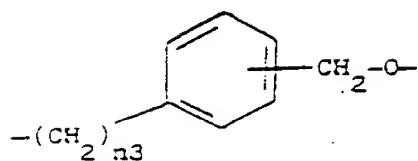
3.313.848, qui incorporato integralmente per riferimento. Possono essere anche utilizzati prodotti equivalenti contenenti vari sostituenti come indicato in detto brevetto; nei composti (V Ab1) è stato indicato il residuo dell'acido niflumico, 2-[(3-(trifluorometil)fenil)ammino]-3-piridina acido carbossilico in cui il COOH è stato sostituito secondo la presente invenzione.

Esso può essere preparato secondo il brevetto USP 3.415.834, qui incorporato integralmente per riferimento. Possono essere anche utilizzati prodotti equivalenti contenenti vari sostituenti come indicato in detto brevetto; nei composti (V Ac1) è stato indicato il residuo del nimesulide N-(4-nitro-2-fenossifenil)metansulfonammide.

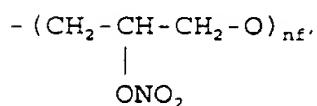
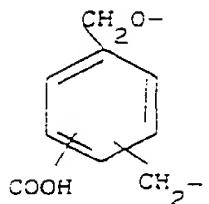
Esso può essere preparato secondo il brevetto USP 3.840.597, qui incorporato integralmente per riferimento. Possono essere anche utilizzati prodotti equivalenti contenenti vari sostituenti come indicato in detto brevetto.  $X_1$ , della formula  $A-X_1-NO_2$ , è un ponte di collegamento bivalente scelto fra i seguenti:

- YO

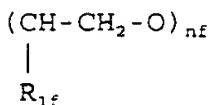
in cui Y è un alchilene  $C_1-C_{20}$  lineare o ramificato quando possibile, preferibilmente da 2 a 5 atomi di carbonio o un cicloalchilene da 5 a 7 atomi di carbonio eventualmente sostituito;



in cui  $n_3$  è un intero da 0 a 3;



in cui  $nf'$  è un intero da 1 a 6 preferibilmente da 2 a 4;



in cui  $R_{1f}$  = H, CH<sub>3</sub> e  $nf$  è un intero da 1 a 6; preferibilmente da 2 a 4.

I processi per l'ottenimento dei composti che contengono R dei gruppi I-IV sono descritti nella domanda di brevetto WO95/30641 qui incorporata integralmente per riferimento.



I processi per preparare i composti della classe V sono quelli riportati sopra nella domanda WO 95/30641.

I prodotti dell'invenzione sono terapeuticamente utili nel trattamento di diverse forme di incontinenza urinaria a dosi inferiori rispetto ai corrispondenti prodotti precursori senza il gruppo donatore di NO e con uno spettro di attività più allargato e senza dare gli svantaggi precedentemente descritti per questo tipo di precursori.

Infatti, sorprendentemente è stato trovato dalla Richiedente che i prodotti dell'invenzione non mostrano significativamente una efficacia farmacologica diminuita rispetto ai precursori, anzi hanno uno spettro di azione farmacologica ampliato dato che si è rilevata inaspettatamente a livello delle basse vie urinarie una sinergia tra gli effetti di inibizione della cicloossigenasi e di miorilassamento legato all'apertura dei canali del potassio e/o al rilascio di ossido nitrico. I prodotti dell'invenzione hanno migliorata tollerabilità e non inducono tachifilassi agli effetti dell'ossido nitrico.

Inoltre la Richiedente ha trovato che i prodotti dell'invenzione esplicano attività farmaco-terapeutica in appropriati modelli sperimentali diversi, come definito più sotto:

- infiammazione articolare (patologie muscolo-scheletriche) nel ratto; si veda Winter C. et al., *Carageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs*, Proceedings of the Society for Experimental

Biology and Medicine 1962, 111, 544-47;

- patologie respiratorie, ad esempio broncospasmo da bradichinina nelle cavie (Del Soldato P. et al, *The anesthetized guinea pig as a versatile pharmacological test object*, Jour. of Pharmacological Methods, 1981 5, 279-285);
- patologie vascolari, quali restenosi indotta nel ratto (Role of kinins and nitric oxide in the effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on neointima formation, Fahry-RD et al. CIRC-RES. 72/6 (12020-1210) 1983);
- patologie in ginecologia e ostetricia:
  - come evidenziato negli stati di ipereccitabilità del miometrio isolato nel ratto (Izumi H. et al., *Gestational changes in L-arginine-induced relaxation of pregnant rat and nonpregnant myometrial contractility*, Am.J.Obstet.Gynecol., 1993, 169, 1327-1337);
  - aggregazione piastrinica nella donna in condizione di pre-eclampsia (Janes SL et al., *Flow cytometric detection of circulating activated platelets and platelet hyper-responsiveness in pre-eclampsia and pregnancy*, Clin. Science, 86, 731-739, 1994);
- tumori intestinali, come ad esempio nell'adenocarcinoma sperimentale nel ratto (Dubois R. et al, *Increased cyclooxygenase-2 levels in carcinogen-induced rat colonic tumors*, Gastroenterology, 110, 1259-1262, 1996).

Pertanto, sulla base dei risultati sperimentali ottenuti,

i suddetti prodotti, oltre che per l'incontinenza urinaria, possono trovare un'utile applicazione terapeutica anche nelle seguenti condizioni morbose:

malattie muscolo-scheletriche di natura infiammatoria: gruppo V A;

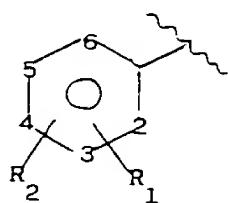
malattie respiratorie, ad esempio bronchiti, in particolare asma, ecc.: i composti dei gruppi da IA a VA;

malattie in ginecologia ed ostetricia, quali parto prematuro, pre-eclampsia e dismenorrea: gruppi da IA a VA, e inoltre i composti del gruppo VIA qui sotto definito;

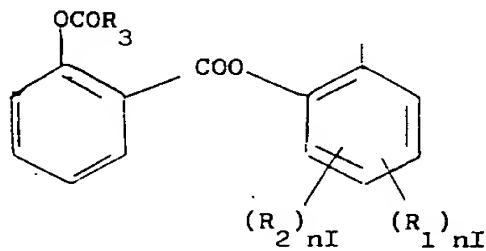
malattie vascolari quali restenosi: i composti dei gruppi da IA a VI A;

tumori gastrointestinali: i composti dei gruppi da IA a VI A.

I composti del gruppo VI A, in cui  $t = 1$  sono i seguenti:



(Ia)



(Ib)

in cui:

$R_1$  è il gruppo  $OCOR_3$ ; dove  $R_3$  è metile, etile o alchile  $C_3-C_6$  lineare o ramificato, o il residuo di un eterociclo ad un solo anello avente 5 o 6 atomi che può essere aromatico, parzialmente o totalmente idrogenato, contenente uno o più etero-atomi scelti indipendentemente fra O, N e S;

$R_2$  è idrogeno, idrossi, alogeno, alchile da 1 a 4 atomi di C, lineare o ramificato quando possibile, alcossile da 1 a 4 atomi di C, lineare o ramificato quando possibile; un perfluoroalchile da 1 a 4 atomi di C, lineare o ramificato quando possibile, ad esempio trifluorometile, nitro, ammino, mono- o di- ( $C_{1-4}$ ) alchilamino;

$R_1$  ed  $R_2$  presi assieme sono il gruppo diossimetilene, con la condizione che quando  $X = NH$ , allora  $X_1$  è etilene e  $R_2 = H$ ;  $R_1$  non può essere  $OCOR_3$  nella posizione 2 quando  $R_3$  è metile; nI essendo un intero 0 o 1;

preferibilmente in Ia)  $X$  è uguale O o NH,  $R_1$  è acetossi, preferibilmente in posizione 3 o 4, più preferibilmente in posizione orto rispetto al CO.  $X_1$  è etilene o  $(CH_2CH_2O)_2$ ,  $R_2$  è idrogeno o alogeno, più preferiti sono i composti A  $X_1 NO_2$  seguenti: 3-acetossi-N-(2-nitrossietil)-benzammide, 4-acetossi-N-(2-nitrossietil)-benzammide, 3-acetossi-N-(5-nitrossipentil)-benzammide, 2-acetossi-N-(5-nitrossipentil)-benzammide, N-2-(nitrossietil)-2-propionossi-benzammide, 2-acetossi-2-nitrossietilbenzoato, 2-acetossi-N-(cis-2-nitrossicicloesil)



benzammide, 2-acetossi-4-cloro-N-(2-nitrossietil)-benzammide, N-(2-nitrossietil)-2-((4-tiazolindinil)carbonilossi)-benzammide idrocloruro, 2-nicotinoilossi-N-(2-nitrossietil)-benzammide, 2-acetossi-5-nitrossipentilbenzoato; preferibilmente in Ib) R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, nI = 0; X è uguale a O, X<sub>1</sub> è etilene; in questo caso Ib) è il residuo dell'acido acetilsalicilsalicilico.

I processi per l'ottenimento dei composti che contengono R del gruppo VI A sono descritti nel brevetto WO95/30641 qui incorporato integralmente per riferimento.

Vengono dati i seguenti esempi a scopo illustrativo ma non limitativo della presente invenzione.

ESEMPI: Parte sperimentale

Esempi 1-2-3 e da 1A a 1F (di confronto)

Sintesi chimica

Vengono preparati i seguenti composti: NO-indometacina (NO-I), NO-Flufenamico (NO-F), NO-nimesulide (NO-M), NO-Naproxen (NO-N).

Preparazione di NO-Indometacina (NO-I)

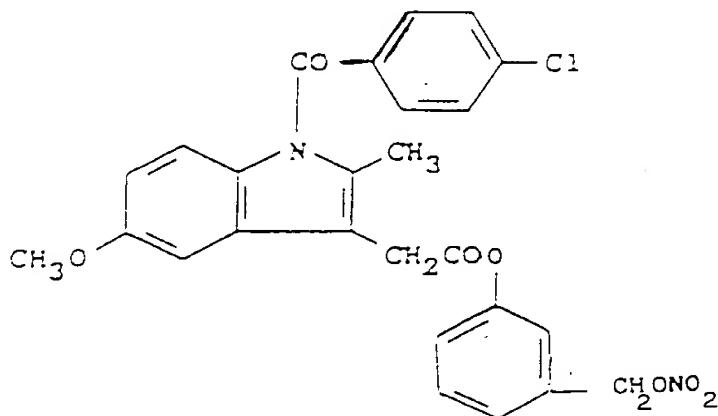
Si fanno reagire:

3-idrossibenzilnitrato	9,5 g
indometacina	7,4 g
dicicloesilcarbodiimmide	5,6 g
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	200 ml

e si lascia reagire la soluzione per una notte a temperatura

ambiente. Si concentra fino a piccolo volume e si filtra. Il filtrato è portato a secco e scolonnato su silice impiegando il sistema eluente cloroformio/acetato di etile 14:1. Si separa così una frazione di testa che è purificata mediante chromatografia su lastra di silice da 2 mm. Ogni lastra è fatta correre tre volte in una fase mobile costituita da cicloesano/acetato di etile 6:1.

Si ottiene una resa dell'85% dell'indometacina-NO del gruppo IV A in cui R è il residuo (IV) dell'indometacina; t = 1; X = O e X<sub>1</sub> è il pontante indicato dopo YO in cui n<sub>3</sub> = 0, ed avente formula generale:



#### Preparazione di NO-Flufenamico (NO-F)

Si fanno reagire:

3-idrossibenzilnitrato	6	g
Acido flufenamico	13	g
Dicicloesilcarbodiimmide	9,5	g
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	150	ml
Etere etilico	50	ml

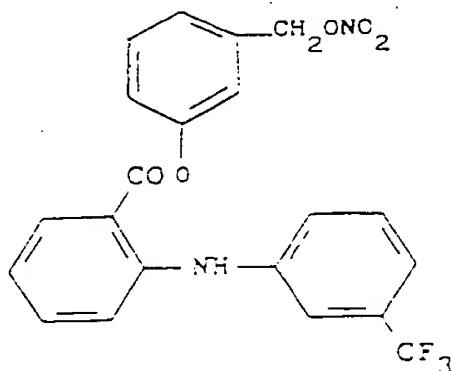
e si lascia reagire la soluzione per una notte.

Si concentra fino a piccolo volume e si filtra la dicicloesilurea. Il filtrato portato a secco è scolonnato su silice usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  come eluente. Si separa così una frazione di testa. Su tale frazione viene operata una purificazione mediante cromatografia su lastra di silice da 2 mm utilizzando il sistema cicloesano/acetato di etile 6:1. Ogni lastra è fatta correre per tre volte consecutive. La frazione che corre in testa è recuperata mediante estrazione con etere etilico. L'estratto etereo portato a secco dà un olio giallino e resa nel flufenamico-NO dell'80%.

L'analisi  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) ha fornito i seguenti dati:

5,5 (2H, s); 6,9 (1H, t); 7,4 (10H, m); 8,2 (1H, dd).

Il prodotto ottenuto ha formula:



#### Preparazione di NO-Nimesulide (NO-M)

Si prepara dapprima il derivato bromurato.

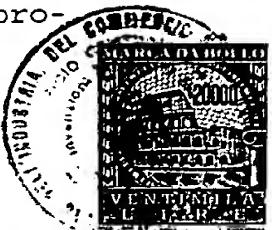
N-[(2-FENOSSI-4-NITRO)FENIL]-N-(6-BROMO)ESANOIL-METANSOLFONAMIDE

In una miscela di nimesulide (g 7,23 mmoli) e trietilamina (ml 6,4, 46 mmoli) in diclorometano (ml 80), raffreddata a 0°C, si gocciola il 6-bromo-esanoilcloruro (g 4,85, 23 mmoli). Dopo un'ora di agitazione a 0°C, l'analisi chromatografica su strato sottile (eluente:toluene acetato di etile 9:1) mostra che è ancora presente nella miscela nimesulide non reagita. Si provvede pertanto a effettuare una ulteriore aggiunta alla miscela di reazione di cloruro acilico (g 1, 4,7 mmoli) e di trietilammina (ml 3, 22 mmoli), si lascia quindi rinvenire la temperatura a quella ambiente e si lascia la miscela di reazione sotto agitazione per una notte. Il controllo cromatografico dimostra che la reazione è completa. Si tratta la miscela di reazione con acqua (ml 50), quindi si lava la fase organica tre volte con acqua (ml 50 per ogni lavaggio), poi con soda acquosa al 5% (p/v) ghiacciata, quindi la si asciuga su solfato sodico anidro (g 10). L'evaporazione del solvente a pressione ridotta lascia come residuo un solido giallo che viene triturato per due volte con due porzioni di etere etilico (ml 50 ciascuna). Il solido, asciugato all'aria, pesa g 8,3, corrispondenti ad una resa del 74% e mostra un punto di fusione di 98°C.

Preparazione di NO-Nimesulide (NO-M)

N-[(2-FENOSSI-4-NITRO)FENIL]-N-(6-NITROSSI)ESANOIL-METANSULFONAMMIDE

Una soluzione di N-[(2-fenossi-4-nitro)fenil]-N-(6-bro-



mo) esanoil-metansolfonammide (g 4, 8,24 mmoli) e argento nitrato (g 2,8, 16,48 mmoli) in acetonitrile anidro (ml 20) viene lasciata reagire, sotto agitazione per due giorni. Si effettua quindi una ulteriore aggiunta di argento nitrato (g 1,6 mmoli) e si prosegue l'agitazione per un altro giorno. Si rimuove il precipitato per filtrazione e si evapora il solvente dal filtrato a pressione ridotta. Il residuo viene sciolto in una miscela in eguali proporzioni di acetato di etile ed etere isopropilico e posto sotto agitazione per alcuni minuti con gel di silice per cromatografia (g 5). Il solido viene rimosso per filtrazione e il filtrato viene privato del solvente a pressione ridotta. Il residuo è costituito da un olio giallo che, col tempo solidifica (g 2,6). Il solido triturato con etere etilico e asciugato all'aria, mostra un punto di fusione di 96°C.

Lo spettro  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) mostra i seguenti segnali:

8,05 (1 H, m); 7,62 (2 H, m); 7,48 (2 H, m); 7,32 (1 H m);  
7,08 (2 H, m); 4,40 (2 H, t); 3,40 (3 H, s); 2,24 (2 H, t);  
2,18 (3 H, s); 1,70 (4 H, m); 1,45 (2 H, m).

#### Preparazione dei composto NO-Naproxen (NO-N)

Il composto NO-Naproxen (NO-N) è stato preparato secondo l'esempio 1h (esempio 1) del brevetto WO 95/30641.

#### Prove farmacologiche

I prodotti sono stati somministrati in sospensione di carbossimetilcellulosa negli esperimenti in vivo, mentre negli

studi in vitro sono stati solubilizzati in dimetilsulfossido.

Per i gruppi di controllo è sempre stato utilizzato lo stesso veicolo impiegato nei corrispondenti gruppi di trattamento.

Per i prodotti in esame di cui vengono forniti gli esempi, la tossicità acuta è stata determinata in modo approssimativo somministrando una dose orale di 50 mg/kg di sostanza a gruppi di 10 topi. L'incidenza di letalità e la comparsa di sintomatologia tossica sono state valutate entro un periodo di 14 giorni dalla somministrazione: alla dose somministrata non si è osservato alcun effetto tossico.

Attività di inibizione delle contrazioni del detrusore isolato di ratto

Sono stati utilizzati ratti Wistar maschi del peso di 200-300 g. La metodica utilizzata è descritta da Zhou Q. et al. (1995) (Si veda esempio 13). Dopo il sacrificio operato mediante dislocazione cervicale è stata isolata la vescica urinaria e sono state ricavate dalla regione mediana strisce orizzontali del muscolo detrusore larghe circa mm 2 e lunghe circa mm 5. Le strisce sono state montate in bagni per organi isolati contenenti liquido di Krebs e caricate con una tensione di g 1. Grazie a un trasduttore di pressione connesso a un poligrafo sono state misurate isometricamente le variazioni di tensione nel corso dell'esperimento. E' stato misurato l'effetto inibitorio sulle contrazioni indotte da KCl 40 mM, di un

pretrattamento con i derivati in esame in confronto con farmaci ad attività facilitatoria dei canali del potassio, (cromakalim, nicorandil), nitroderivati (nitroglicerina, nicorandil) e di antiinfiammatori (indometacina, naproxen, nimesulide).

I risultati sono riportati in tabella 1.

Tabella 1

Esempio	Prodotto	N. esperimenti	% di inibizione
1 A cfr	Cromakalim $10^{-6}$ M	10	33,3
1 B cfr	Nitroglicerina $10^{-5}$ *	10	28,7
1 C cfr	Nicorandil $10^{-4}$ M	10	26,4
1 D cfr	Indometacina $10^{-4}$ M	10	38,5
1 C cfr	Naproxen $5 \cdot 10^{-4}$ *	10	15,2
1 F cfr	Nimesulide $10^{-4}$ M	10	41,8
1	NO-I $10^{-4}$ M	10	46,3
2	NO-N $5 \cdot 10^{-4}$ M	10	31,3
3	NO-M $10^{-4}$ M	10	48,1

Tutti i nuovi nitroderivati (esempi 1-3) si sono dimostrati più attivi dei prodotti utilizzati come confronto.

Esempi 4-5 e 4A-4C (di confronto)

Studi in vivo su vescica normale di ratto in stato di coscienza

E' stato misurato il cistometrogramma del ratto in stato di coscienza secondo la tecnica descritta da Howe B.B. et al (1995) (Si veda esempio 9).

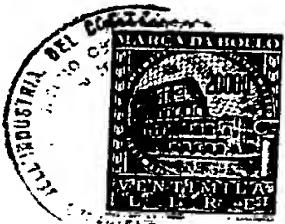
Sono stati utilizzati ratti maschi, Wistar, del peso di circa 500 g, cui sotto anestesia da Nembutal, dopo apertura

dell'addome e esposizione della vescica urinaria, è stato impiantato un catetere riempito con fisiologica in vescica, e fatto emergere sul dorso dell'animale. Successivamente la muscolatura addominale e la pelle venivano suturate. Dopo 48 ore dall'intervento l'animale veniva posto in gabbia metabolica e il catetere veniva connesso a un perfusore che somministrava in vescica 0,18 ml/min di fisiologica e a un trasduttore di pressione in modo da misurare la pressione intravesicale. Dopo 60 minuti di stabilizzazione, gli animali venivano trattati per via orale con i prodotti in esame e veniva quindi misurata la frequenza della minzione nelle 4 ore successive alla somministrazione: in tabella 2 sono riportati i risultati ottenuti espressi come rapporto rispetto alla frequenza basale registrata prima della somministrazione (IC = intervallo tra contrazioni).

**Tabella 2**

Esempio	Trattamento	N. esperimenti	IC trattati/IC basali
4 A	Controlli	8	1,05
4 B cfr	Ac Flufenamico 5 mg/kg	8	1,42
4	NO-F 5 mg/kg	8	1,62
4 C cfr	Indometacina 5 mg/kg	8	1,34
5	NO-I 5 mg/kg	8	1,48

Entrambi i nuovi nitroderivati (esempi 4-5) si sono dimostrati più attivi dei prodotti utilizzati come confronto.



Esempi 5-6 e 5 A-5 B (di confronto)Studi in vivo su vescica normale di ratto anestetizzato

40 ratti Sprague Dawley del peso di circa g 300 sono stati divisi at random in 4 gruppi e trattati per via orale, per 4 giorni, 2 volte al giorno secondo il seguente schema sperimentale:

1. Controlli: Carbossimetilcellulosa 0,5%
2. Indometacina: 3 mg/kg
3. NO-I: 3 mg/kg
4. NO-F: 5 mg/kg

18 ore dopo l'ultimo trattamento sono stati valutati gli effetti sul riflesso di svuotamento della vescica utilizzando il metodo descritto da Maggi C.A. et al., *Prostanoids Modulate Reflex Micturition by Acting through Capsaicin-Sensitive Afferents*, European Journal of Pharmacology, 105-112, 1988.

Gli animali sono stati anestetizzati con uretano, la vescica urinaria è stata preparata per misurare la pressione intraluminale. Dopo un periodo di stabilizzazione a vescica vuota, questa è stata progressivamente riempita con fisiologica per infusione lenta (0,046 ml/min): al momento in cui il riflesso si scatena si osserva una contrazione della vescica.

E' stato misurato il volume di fisiologica e la pressione intraluminale necessari a evocare il riflesso (volume e pressione soglia). In tabella 3 si riportano i valori di pressione e volume soglia dopo trattamento, calcolati considerando 100 i

valori ottenuti in animali controllo. Tutti i prodotti testati aumentano tale soglia e possono pertanto considerarsi utili in caso di instabilità del detrusore.

Tabella 3

Esempio	Trattamento	N. di animali	% pressione soglia	% volume soglia
5 A	Controlli	10	100	100
5 B	Indometacina	10	190	198
5	NO-I	10	223	226
6	NO-F	10	203	205

Esempi 7-8 (7 A-7 D di confronto)

Studi in vitro su vescica instabile

Allo scopo di valutare l'effetto dei farmaci sulla muscolatura vescicale iperattiva è stato utilizzato il modello di ipertrofia vescicale secondario a ostruzione uretrale nel ratto descritto da Malmgren A. et al. Cystometrical Evaluation of Bladder Instability in Rats with Infravesical Outflow Obstruction, The Journal of Urology, 1987, 137, 1291-1294.

Sono stati utilizzati ratti maschi Sprague Dawley del peso di circa g 250. Per ottenere una parziale ostruzione dell'uretra i ratti sono stati anestetizzati con Nembutal e la vescica urinaria e l'uretra sono state esposte tramite un'incisione dell'addome. E' stata effettuata una legatura intorno all'uretra in presenza di una cannula intraluminale del diametro di mm 1. Dopo sutura della parete addominale gli animali

sono stati stabulati per 6 settimane in modo che si instaurasse l'ipertrofia vescicale.

Gli esperimenti in vitro sono stati condotti utilizzando in parallelo strisce ottenute da ratti normali e da ratti con ipertrofia vescicale.

Le strisce di vescica in vitro sono state preparate come descritto più sopra, ed è stata valutata l'inibizione indotta da parte dei farmaci sulla contrazione indotta da una stimolazione elettrica di 1/7 Hz, durata di 1 msec, voltaggio sopramassimale, prodotta da due elettrodi di platino.

La tabella seguente mostra la % della contrazione indotta da stimolo elettrico in vescica normale e ipertrofica in presenza dei farmaci in esame.

Tabella 4

Esempi	Prodotto/tessuto	N. esperimenti	% contrazione
7 A	Cromakalim 10-6 M/normali	6	50,5
7 B	Cromakalim 10-6 M/ipertrófico	6	35,7
7 C	Indometacina 10-6 M/normali	6	78,2
7 D	Indometacina 10-6 M/ipertrófico	6	76,3
7	NO-I 10-6 M/normali	6	61,5
8	NO-I 10-6 M/ipertrófico	6	40,3

A differenza di indometacina, i prodotti ad attività facilitatoria dell'apertura dei canali del potassio e i nuovi

composti risultano più attivi nell'inibire le contrazioni della vescica ipertrofica rispetto alla vescica normale.

**Esempi 9-10 e da 9A a 9B (di confronto)**

**Studi in vivo su vescica normale di cane in stato di veglia**

E' stato misurato il cistometrogramma del cane in stato di veglia secondo la tecnica descritta da Howe B.B. et al., ZENECA ZD 6169: A Novel  $K_{ATP}$  Channel Opener with in Vivo Selectivity for Urinary Bladder, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 274, 884-890, 1995.

Sono stati utilizzati cani Beagle femmina, cui è stata cateterizzata la vescica urinaria attraverso l'uretra lavorando in sterilità. Il catetere veniva connesso a un perfusore che somministrava in vescica soluzione fisiologica e a un trasduttore di pressione in modo da misurare la pressione intravescicale. Dopo 15 minuti di stabilizzazione, un bolo di 30 ml di fisiologica è stato perfuso in vescica in modo da osservare un aumento della pressione intravescicale e successivamente una serie di boli di quantità inferiore sono stati somministrati fino a quando sono state osservate contrazioni spontanee. Dopo un periodo di stabilizzazione delle contrazioni, è stata monitorata l'attività contratturante per 60 minuti. Successivamente gli animali sono stati trattati per via orale con i prodotti in esame ed è stata quindi misurata la frequenza della minzione nelle 4 ore successive alla somministrazione in ratti controllo e in ratti trattati: in tabella 5 sono riportati



tati i risultati ottenuti espressi come rapporto rispetto alla frequenza basale registrata prima della somministrazione (IC= intervallo tra contrazioni).

Tabella 5

Esempi	Trattamento	N. animali	IC trattati/ IC basali
9 A cfr	Controlli	5	1,03
9 B cfr	Cromakalim 0,5 mg/kg	5	1,48
9 C cfr	Ac Flufenamico 3 mg/kg	5	1,42
9	NO-F 3 mg/kg	5	1,76
9 D cfr	Indometacina 3 mg/kg	5	1,25
10	NO-I 3 mg/kg	5	1,43

Esempi 11-12 e 11A-11D (di confronto)

Effetto di rilasciamento della muscolatura liscia dell'uretra di maiale

E' stato utilizzato il metodo descritto da Werkström et al., *Factors Involved in the Relaxation of Female Pig Urethra Evoked by Electrical Field Stimulation*, British Journal of Pharmacology, 116, 1599-1604, 1995 per la preparazione dei campioni. Campioni di uretra sono stati prelevati da maiali femmina di circa 6 mesi.

L'uretra è stata aperta longitudinalmente e campioni di muscolatura liscia di dimensioni di circa 1x2x6 mm sono stati prelevati dalla zona circa mm 4 al di sotto degli orifici uretrici. I campioni di muscolatura liscia sono stati posti in bagni per organi isolati, termostatati a 37°C e sottoposti a tensione di 10 mN e collegati a un trasduttore di forza per la

misurazione dell'attività meccanica. Dopo un periodo di equilibrazione di circa 60 min. i preparati sono stati esposti a soluzione di Krebs senza Ca<sup>++</sup> per stabilire il massimo livello di rilassamento; successivamente è stato ripristinato il tono normale aggiungendo soluzione di Krebs. Successivamente sono stati misurati gli effetti di rilassamento dei derivati in esame. La prova è stata ripetuta 2 volte consecutive sullo stesso preparato in modo da valutare gli eventuali effetti di tachifilassi. Nella tabella che segue si riportano le percentuali di rilassamento ottenute in seguito ai due trattamenti con ciascuno dei prodotti in esame, espressa considerando 100% il massimo rilassamento rilevato tramite il medium senza Ca<sup>++</sup>.

Tabella 6

Esempio	Prodotto	N. Esperimenti	% rilassamento-1	% rilassamento-2
11 B	Indometacina 10-5M	6	1,0	1,2
11	NO-I 10-5M	6	39,3	37,2
11 B	Ac. flufenamico 10-5M	6	12,2	13,2
12	NO-F 10-5M	6	45,8	52,1
11 C	Nitroglicerina 10-5M	6	32,1	7,3
11 D	L-arginina 10-5M	6	22,7	12,2

I

I risultati mostrano che mentre i farmaci ad attività antiinfiammatoria quale l'indometacina sono praticamente inattivi ad eccezione dell'acido flufenamico che ha di per sé attività miorilassante ed i donatori di NO convenzionali, quali la nitroglicerina ed arginina sono attivi, ma inducono tach-

filassi, i nuovi derivati oggetto dell'invenzione sono attivi e non inducono tachifilassi.

Esempi 13-15 e 13A-13B (di confronto)

Attività di rilassamento della muscolatura liscia vasale

Sono stati utilizzati ratti Wistar maschi del peso di 200-300 g. La metodica utilizzata è descritta da Zhou Q. et al. *The Inhibitory Mechanisms of Nicorandil in Isolated Rat Urinary Bladder and Femoral Artery*, European Journal of Pharmacology, 153-159, 1995. Dopo il sacrificio operato mediante dislocazione cervicale le arterie femorali sono state isolate per la preparazione di strisci elicoidali di dimensioni di circa 1x15 mm da cui è stato rimosso l'endotelio. I preparati sono stati montati in bagni per organi isolati contenenti il liquido di Krebs e caricate con una tensione di g 0,5. Grazie a un trasduttore di pressione connesso a un poligrafo sono state misurate isometricamente le variazioni di tensione nel corso dell'esperimento. E' stato misurato l'effetto inibitorio sulle contrazioni indotte da fenilefrina  $3 \times 10^{-5}$  M, di un trattamento con i derivati in esame in confronto con farmaci di confronto ad attività facilitatoria dell'apertura dei canali del potassio e/o di donatori di NO.

I risultati sono in tabella 7.

Tabella 7

Esempi	Prodotto	N. esperimenti	% di inibizione
13 A cfr	Cromakalim $3 \times 10^{-7}$ M	10	54,1
13 A cfr	Nicorandil $10^{-6}$ M	10	32,6
13	NO-I $10^{-4}$ M	10	22,2
14	NO-N $5 \times 10^{-4}$ M	10	29,0
15	NO-M $10^{-4}$ M	10	19,5

Tutti i nuovi composti si sono dimostrati meno attivi del Cromakalim e del Nicorandil, perché in concentrazioni notevolmente più elevate, perfino rispetto a quelle apparenti in modelli specifici (per esempio vedi tabella 6).

Esempi 16-17 e 16A-16B (di confronto)

Studi in vivo di tollerabilità gastrointestinale

40 ratti Sprague Dawley del peso di circa g 300 sono stati divisi at random in 4 gruppi e trattati per via orale, per 4 giorni, 2 volte al giorno secondo il seguente schema sperimentale:

1. Controlli: Carbossimetilcellulosa (0,5% peso), (5 ml/kg)
2. Indometacina: 3 mg/kg
3. NO-I: 3 mg/kg
4. NO-F: 5 mg/kg

18 ore dopo l'ultimo trattamento sono stati sacrificati per valutare gli eventuali danni rilevabili a livello gastrointestinale: negli animali controllo non è stata rilevata



alcuna alterazione macroscopica a livello del tratto gastroenterico.

Negli animali trattati con indometacina sono state rilevate ulcerazioni a livello gastrico ed in più anche a livello intestinale nella maggior parte degli animali (7/19) e in alcuni casi (3/10) anche diffuse aderenze. Nel gruppo trattato con NO-I si sono osservate solo ulcere gastriche in 1 animale e nel gruppo trattato con MO-F si è rilevato un animale con un'ulcera gastrica e un animale con un'ulcera a livello duodenale.

Esempi 18-18A e 18B ( di confronto)

Studio dell'attività nitrossisintetasica

L'attività di inibizione della nitrossi-sintetasi indotta da lipopolisaccaride (LPS) è stata determinata nei neutrofili di ratto dopo somministrazione di uno dei composti in esame e confrontata con quella ottenuta dopo trattamento del solo veicolo sospendente (Carbossimetilcellulosa 0,5%, 5 ml/kg) e di un prodotto utilizzato come confronto. Brevemente, a ratti Wistar, tenuti a digiuno per 24 ore prima del trattamento viene somministrato per via intraperitoneale uno dei composti in esame (10 mg/kg) e il veicolo per via endovenosa (vena caudale) LPS (5 mg/kg).

Quattro ore più tardi gli animali vengono sacrificati; viene prelevato il sangue per l'isolamento dei neutrofili.

L'attività enzimatica è stata determinata secondo il me-

todo descritto da Assreuy J. et al. *Feedback inhibition of Nitric Oxide synthase activity by Nitric Oxide*, British Journal of Pharmacology, 833-837, 1993.

Come risulta dalla tabella 8, il prodotto in esame si è dimostrato assai efficace nell'inibire la nitrossi-sintetasi, rispetto al gruppo trattato con il solo veicolo, e differentemente dal flufenamico di riferimento.

Tabella 8

ESEMPIO	COMPOSTO	DOSE (mg/kg/i.p.)	ATTIVITA' NITROSSISINTETASICA*
18 A	VEICOLO	-----	100
18 B	Flufenamico	10	98
18	NO-F	10	63

percentuale rispetto al gruppo trattato con il solo veicolo

Conclusioni ricavabili dal complesso di tests effettuati

I derivati dell'invenzione sono risultati attivi in diversi tests volti a valutare la potenziale attività farmacologica di controllo della minzione.

E' anche da notare che i derivati dell'invenzione sono risultati anche efficaci in una serie di tests più ampia di quella in cui ciascun farmaco di riferimento è risultato attivo, confermando l'ipotesi che questi derivati sono dotati di attività farmacologiche superiori nel complesso, per controllare l'incontinenza urinaria.

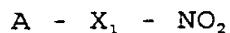
I derivati dell'invenzione sono risultati inoltre meglio tollerati rispetto ai prodotti di riferimento. Infatti appaiono-

no meno gastrolesivi rispetto ai corrispondenti farmaci anti-infiammatori, e meno ipotensivi rispetto ai farmaci standard ad attività vasorilassante.

La combinazione delle caratteristiche sopra riportate rende i prodotti dell'invenzione superiori ai farmaci di riferimento.

## RIVENDICAZIONI

1. Uso dei seguenti gruppi di composti, o loro composizioni per la preparazione di un medicamento per il trattamento delle incontinenze urinarie, aventi formula generale:



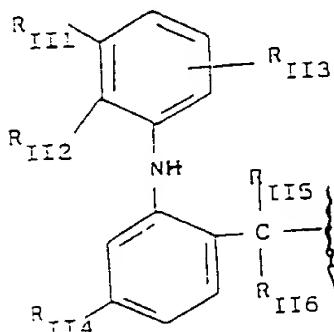
o loro sali, in cui:

$A = R(COX)_t$  e in cui  $t$  è un intero 0 o 1;

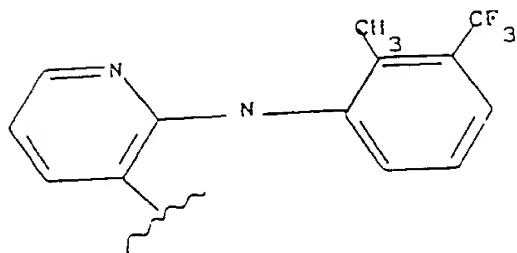
$X = O, NH, NR_{1c}$  dove  $R_{1c}$  è un alchile lineare o ramificato da 1 a 10 atomi di C;

R è scelto fra i seguenti gruppi:

gruppo IA) in cui  $t = 1$



(IAa)



(IAb)



dove:

$R_{115}$  è H, alchile  $C_1-C_3$ , lineare o ramificato quando possibile;

$R_{116}$  ha lo stesso significato di  $R_{115}$ , o quando  $R_{115}$  è H può essere benzile;

$R_{111}$ ,  $R_{112}$  e  $R_{113}$ , uguali o diversi fra di loro, sono idrogeno, alchile  $C_1-C_6$  o alcossi  $C_1-C_6$ , lineari o ramificati quando possibile, o Cl, F, Br;

$R_{114}$  è  $R_{111}$  o bromo;

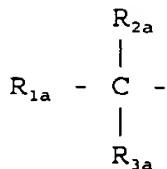
preferiti sono i composti in cui  $R_{111}$ ,  $R_{112}$  e  $R_{114}$  sono H, e  $R_{113}$  è Cl, e  $R_{113}$  è in posizione orto rispetto all'NH;  $R_{115}$  ed  $R_{116}$  sono H, X è uguale a O, e  $X_1$  è  $(CH_2-CH_2-O)_2$ ;

(IAb) è il residuo di 2-[(2-metil-3-(trifluorometil)fenil]amino]-3-piridincarbossilico acido] e quando -COOH è presente è noto come flunixin;

i composti preferiti sono quelli in cui X = O;

IIA) scelti fra i seguenti:

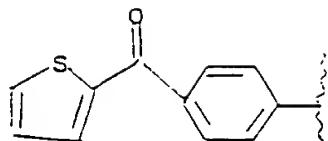
in cui quando t = 1, R è



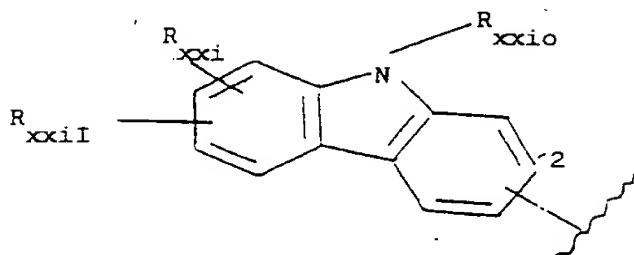
in cui  $R_{2a}$  ed  $R_{3a}$  sono H, alchile  $C_1-C_{12}$ , lineare o ramificato quando possibile, sostituito o non, allile, con la condizione che se uno dei due è allile l'altro è H; preferibilmente  $R_{2a}$  è H, alchile da 1 a 4 C,  $R_{3a}$  è H;

R<sub>1a</sub> è scelto fra

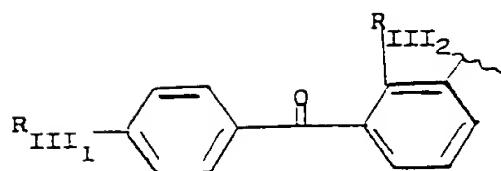
II Aa)



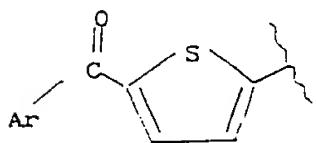
(III)



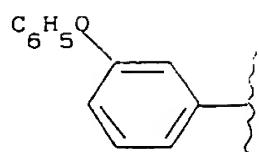
(XXI)



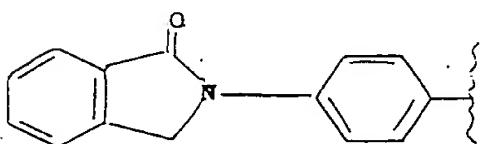
(IV)



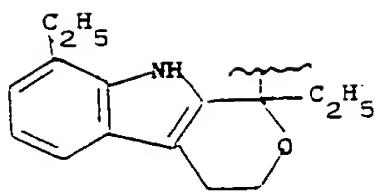
(XXXV)



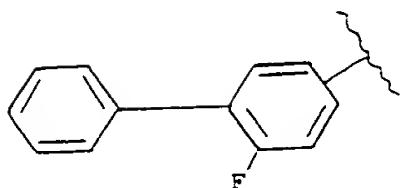
(VII)



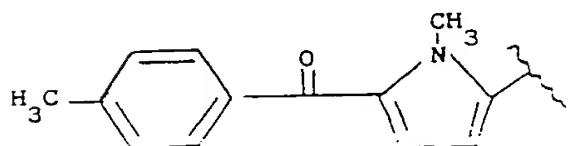
(VI)



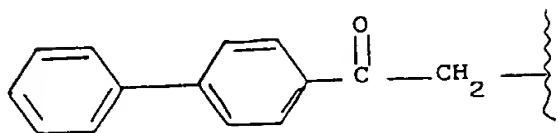
(VIII)



(IX)



(X)



(III)

in cui i significati sono i seguenti:

nei composti di formula (IV), residuo del Ketoprofen:

$R_{III}$  è H,  $SR_{III}$ , in cui  $R_{III}$  contiene da 1 a 4 atomi di C, lineari o ramificati quando possibile;

$R_{III2}$  è H, idrossi;

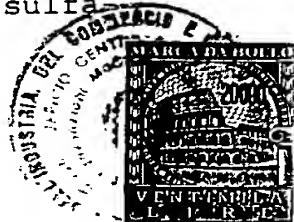
preferiti sono i composti in cui  $R_{III1}$  e  $R_{III2}$  sono H,  $R_{3a}$  è H, ed  $R_{2a}$  è metile,  $X = O$ ;

nei composti di formula (XXI), residuo del carprofen:

$R_{xxi0}$  è H, alchile da 1 a 6 atomi di C lineare o ramificato quando possibile, alcossicarbonile  $C_1-C_6$  legato ad un alchile  $C_1-C_6$ , carbossialchile  $C_1-C_6$ , alcanoile da  $C_1-C_6$ , eventualmente sostituito con alogeni, benzile o allobenzile, benzoile o allobenzoile;

$R_{xxi1}$  è H, alogeno, idrossi, CN, alchile  $C_1-C_6$  eventualmente contenente gruppi OH, alcossi  $C_1-C_6$ , acetile, benzilossi,  $SR_{xxi2}$  in cui  $R_{xxi2}$  è un alchile  $C_1-C_6$ ; perfluoroalchile da 1 a 3 atomi di C, carbossialchile  $C_1-C_6$  eventualmente contenente gruppi OH,  $NO_2$ , amino, sulfamoile, di-alchil sulfamoile con l'alchile da 1 a 6 atomi di C, o di-fluoroalchilsulfonil con l'alchile da 1 a 3 atomi di C;

$R_{xxi1}$  è alogeno, CN, alchile  $C_1-C_6$  contenente uno o più gruppi OH, alcossi  $C_1-C_6$ , acetil, acetamido, benzilossi,  $SR_{III3}$ , come sopra definito, perfluoroalchil da 1 a 3 C, idrossi, carbossialchile da 1 a 6 C,  $NO_2$ , ammino, mono- o di-alchil-ammino da 1-6 C; sulfamoile, di-alchil sulf-



moile da 1 a 6 C, o di-fluoroalchilsulfamoile come sopra definiti; oppure  $R_{xxi}$  assieme a  $R_{xxii}$  è un alchilen diossi da 1 a 6 C; preferiti sono i composti in cui  $R_{xxi}$  è H, il ponte di collegamento è in posizione 2,  $R_{xxi}$  è H,  $R_{xxii}$  è cloro ed è in posizione para rispetto all'azoto;

$R_{3a}$  è H,  $R^{2a}$  è metile e X è O;

nei composti di formula (XXXV) residuo dell'acido tiaprofenico: Ar è fenile, idrossifenile eventualmente mono o polisostituito con alogeno, alcanoile e alcossi da 1-6 C, trialchile da 1-6 C, preferibilmente da 1 a 3 C, ciclopentile o-esile o-eptile, eteroarile, preferibilmente tienile, furile eventualmente contenente OH, piridile; i composti preferiti di (XXXV) sono quelli in cui Ar è fenile,  $R_{3a}$  è H,  $R_{2a}$  è metile e X è O;

nei composti di formula (II), residuo del suprofen, il preferito dove  $R_{3a}=H$ ,  $R_{2a}=CH_3$  ed X = O;

nei composti di formula (VI), di cui i preferiti indoprofen quando  $R_{2a}$  è  $CH_3$ ; e indobufen quando  $R_{2a}$  è uguale ad H e  $R_{3a} = CH_3$  e X = O;

nei composti di formula (VIII), di cui il preferito l'etodolac quando  $R_{3a}=R_{2a}=H$  ed X = O;

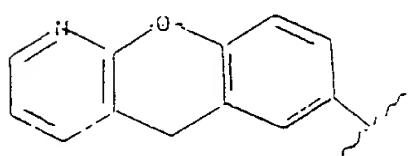
nei composti di formula (VII), di cui il preferito fenoprofen quando  $R_{3a}= H$ ,  $R_{2a}=CH_3$  ed X = O;

nei composti di formula (III), di cui il preferito fenbufen quando  $R_{3a}=R_{2a}=H$  ed X = O;

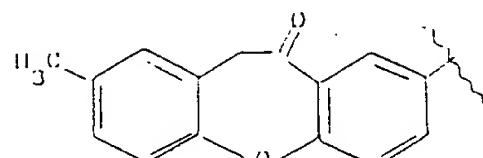
nei composti di formula (X) residuo della tolmetina quando  $R_{3a}=R_{2a}=H$  ed  $X = O$ ;

nei composti di formula (IX) residuo del flurbiprofen quando  $R_{3a}= H$ ,  $R_{2a}=CH_3$  ed  $X = O$ ;

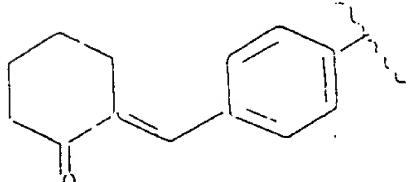
IIAb) :



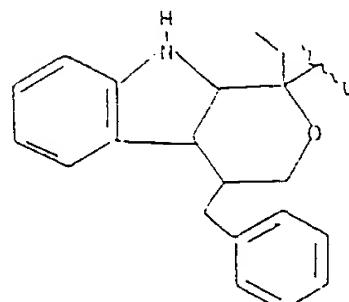
(XXXI)



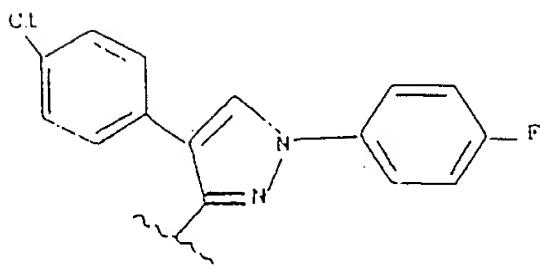
(XXX)



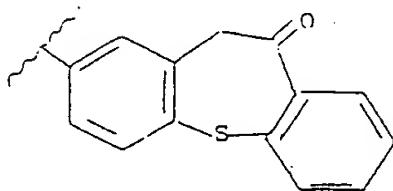
(XXXII)



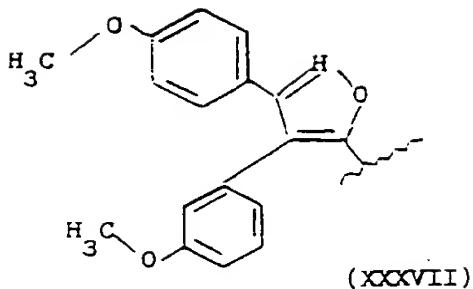
(XXXIII)



(XXXIV)



(XXXVI)



in cui i significati sono i seguenti:

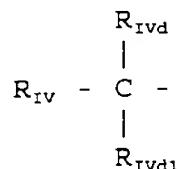
- IIIa) quando contiene  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$  è noto come pranoprofen:  $\alpha$ -metil-5H-[1]benzopirano [2,3-b]piridin-7-acetico acido, preferiti  $\text{R}_{2a} = \text{H}$ ,  $\text{R}_{3a} = \text{CH}_3$  e  $\text{X} = \text{O}$ ;
- il residuo (XXX) quando contiene  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$  è noto come bermoprofen: dibenz[b, f]oxepin-2-acetico acido; preferito è  $\text{X} = \text{O}$ ,  $\text{R}_{2a} = \text{H}$ ,  $\text{R}_{3a} = \text{CH}_3$ ;
- il residuo (XXXI) è noto come CS-670: 2-[4-(2-oxo-1-cicloesilidenemetil)fenil]propionico acido, quando il radicale è  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$ ; preferito  $\text{R}_{2a}=\text{H}$ ,  $\text{R}_{3a}=\text{CH}_3$  e  $\text{X} = \text{O}$ ;
- il residuo (XXXII) deriva dal noto pemedolac che contiene il gruppo  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ , preferito  $\text{R}_{2a}=\text{R}_{3a} = \text{H}$  e  $\text{X} = \text{O}$ ;
- il residuo (XXXIII) è noto come pirazolac quando è saturato with  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ : 4-(4-clorofenil)-1-(4-fluorfenil)3-pirazolil acido derivati; preferiti  $\text{R}_{2a}=\text{R}_{3a}=\text{H}$  e  $\text{X} = \text{O}$ ;
- il residuo (XXXVI) quando è saturato con  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COO-}$ , è noto come zaltoprofen, quando il residuo è saturato con

un gruppo idrossi o amminico o i sali dell'acido, i composti sono noti come dibenzothiepin derivati; preferiti

$R_{2a} = H$ ,  $R_{3a} = CH_3$  e  $X = O$ ;

- il residuo (XXXVII) deriva dal noto mofezolac: 3,4-di(*p*-metossifenil)isoxazol-5-acetico acido quando il residuo è  $CH_2-COOH$ ; preferiti sono  $R_{2a}=R_{3a}=H$ ,  $t=1$ ,  $X=O$ ;

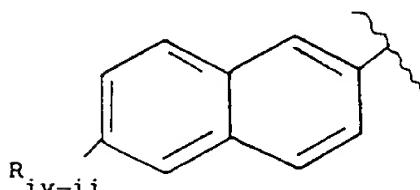
Gruppo IIIA) in cui  $t = 1$



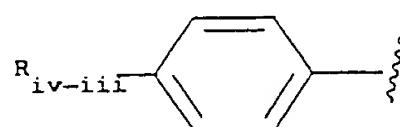
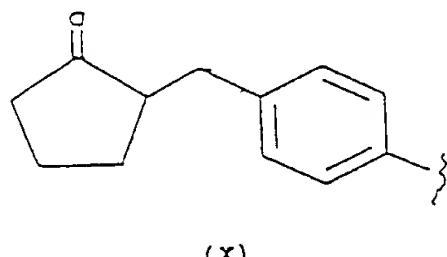
in cui:

$R_{IVd}$  e  $R_{IVd1}$  sono almeno uno  $H$  e, l'altro un alchile da  $C_1$  a  $C_6$  lineare o ramificato quando possibile, preferibilmente  $C_1$  e  $C_2$ , o difluoroalchile con l'alchile da 1 a 6 C, preferito  $C_1$ , oppure  $R_{IVd}$  e  $R_{IVd1}$  formano assieme un gruppo metilene;

$R_{IV}$  ha il significato seguente:



(II)



(III)



in cui i composti del gruppo IIIA) hanno i seguenti significati:

nei composti di formula (II):

$R_{IV-III}$  è un alchile da 1 a 6 C, cicloalchile da 3 a 7 C, alcossimetile da 1-7 C, trifluoroalchile da 1 a 3 C, viniile, etinile, alogeno, alcossi da 1 a 6 C, difluoroalcossi, con l'alchile da 1 a 7 C, alcossimetilossi da 1 a 7 C, alchiltiometilossi con l'alchile da 1 a 7 C, alchil metiltio con l'alchile da 1 a 7 C, ciano, difluorometiltio, fenil- o fenilalchil sostituito con l'alchile da 1 a 8 C; preferibilmente  $R_{IV-III}$  è  $CH_3O$ ,  $R_{IVd}$  è H e  $R_{IVd1}$  è  $CH_3$ , ed è noto come residuo del naproxene;

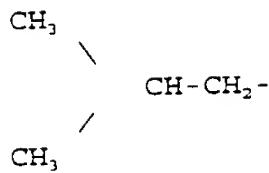
$X = NH$  e  $X_1$  è uguale a  $(CH_2)_4$  o  $(CH_2CH_2O)_2$ ; preferito è anche lo stesso composto in cui  $X$  è uguale a O;

nei composti di formula (X) di cui è stato indicato il residuo del loxoprofen, preferiti  $R_{IVd}$  è H e  $R_{IVd1}$  è  $CH_3$ ,  $X = NH$  od O e  $X_1$  è uguale a  $(CH_2)_4$  o  $(CH_2CH_2O)_2$ ;

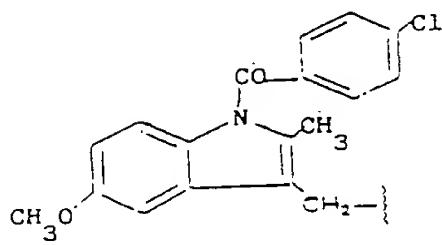
nei composti di formula (III):

$R_{IV-III}$  è un alchile  $C_2-C_5$  anche ramificato quando possibile,  $C_2$  e  $C_3$  alchilossi, allilossi, fenossi, feniltio, cicloalchile da 5 a 7 atomi di C, eventualmente sostituito in posizione 1 da un alchile  $C_1-C_2$ ;

preferito è il composto in cui  $R_{IV-III}$  è



e  $R_{IVd} = H$ ,  $R_{IVd1} = \text{CH}_3$ , composto noto come residuo dell' ibuprofen;  $X = \text{NH}$  e  $X_1$  è uguale a  $(\text{CH}_2)_4$  o  $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2$ ; preferito è anche lo stesso composto in cui  $X = \text{O}$ ; gruppo IV A)



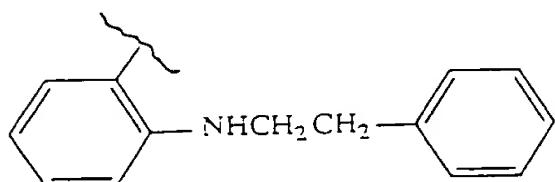
(IV)

in cui  $A = \text{RCOO}$ ,  $t = 1$ ,

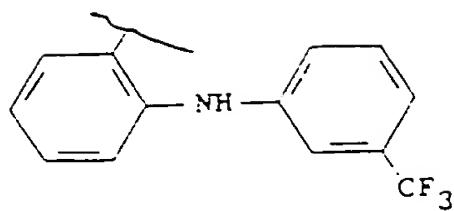
di cui è stato indicato il residuo del noto indometacina, gruppo V A) scelti fra i seguenti:

V Aa) fenamati scelti fra i seguenti:

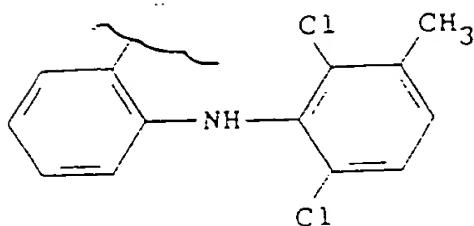
in cui  $t = 1$



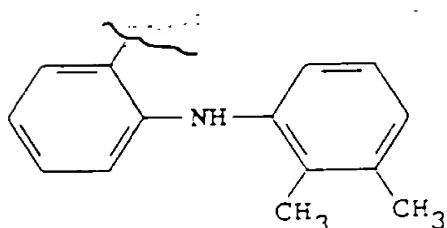
(V Aa1)



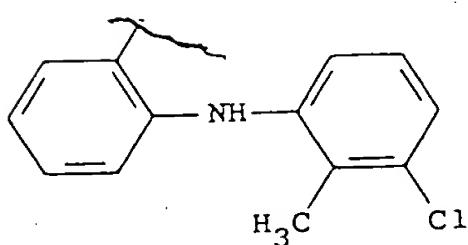
(V Aa2)



(V Aa3)



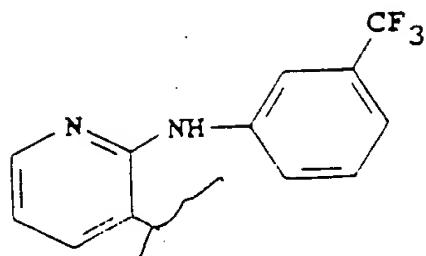
(V Aa4)



(V Aa5)

V Ab) derivati dell'acido niflumico:

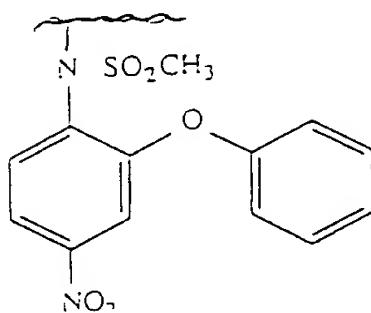
in cui  $t = 1$



(V Ab1)

V Ac) derivati della nimesulide:

in cui  $t = 0$  ed R è il seguente:



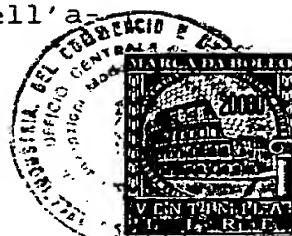
(V Ac1)

in cui il significato nel gruppo V Aa) è il seguente:

nei composti (V Aa1) è stato indicato il residuo

dell'acido enfenamico, 2-[(2-feniletil)ammino]acido benzoico;

nei composti (V Aa2) è stato indicato il residuo dell'a-



cido flufenamico, 2-[[3-(trifluorometil)fenil]-ammino]acido benzoico;

nei composti (V Aa3) è stato indicato il residuo dell'acido meclofenamico, 2-[(2,6-dicloro-3-metil-fenil)ammino]acido benzoico;

nei composti (V Aa4) è stato indicato il residuo dell'acido mefenamico, 2-[(2,3-dimetilfenil)ammino]acido benzoico;

nei composti (V Aa5) è stato indicato il residuo dell'acido tolfenamico, 2-[(3-cloro-2-metilfenil)ammino]acido benzoico;

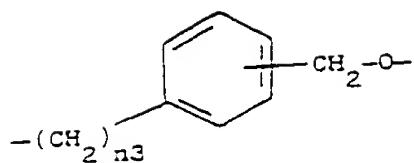
nei composti (V Ab1) è stato indicato il residuo dell'acido niflumico, 2-[[3-(trifluorometil)fenil]ammino]-3-piridina acido carbossilico;

nei composti (V Ac1) è stato indicato il residuo del nimesulide N-(4-nitro-2-fenossifenil)metansulfonammide;

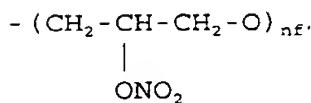
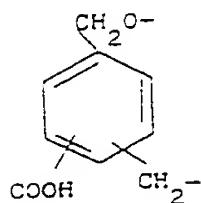
$X_1$ , della formula A-X<sub>1</sub>-NO<sub>2</sub>, è un ponte di collegamento bivalente scelto fra i seguenti:

- YO

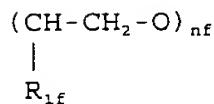
in cui Y è un alchilene C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> lineare o ramificato quando possibile, preferibilmente da 2 a 5 atomi di carbonio o un cicloalchilene da 5 a 7 atomi di carbonio eventualmente sostituito;



in cui  $n_3$  è un intero da 0 a 3;



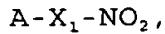
in cui  $nf'$  è un intero da 1 a 6 preferibilmente da 2 a 4;



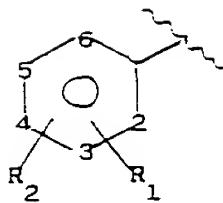
in cui  $R_{1f}$  = H, CH<sub>3</sub> e  $nf$  è un intero da 1 a 6; preferibilmente da 2 a 4.

2. Uso dei composti secondo la rivendicazione 1, in cui R è scelto fra i gruppi IVA) e VA).
3. Composti o loro composizioni per uso come medicamenti del gruppo VA) della rivendicazione 1.

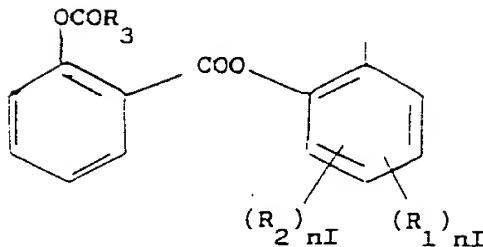
4. Composti del gruppo VA) secondo la rivendicazione 1.
5. Composti o loro composizioni per uso come medicamenti del gruppo VA) secondo la rivendicazione 3 per la cura delle malattie muscolo-scheletriche di natura infiammatoria, malattie respiratorie di natura infiammatoria; malattie in ginecologia ed ostetricia, quali parto prematuro, pre-eclampsia e dismenorrea, malattie vascolari quali restenosi, tumori gastro-intestinali.
6. Uso dei composti seguenti, o loro composizioni, per la preparazione di un medicamento per le seguenti applicazioni terapeutiche:  
cura di malattie respiratorie: bronchiti, in particolare asma: gruppi da IA) a VA) della rivendicazione 1;  
malattie in ginecologia ed ostetricia, quali parto prematuro, pre-eclampsia e dismenorrea: gruppi da IA) a VA) di rivendicazione 1 e gruppo VIA) come definito sotto;  
malattie vascolari quali restenosi: gruppi da IA) a VA) di rivendicazione 1 e gruppo VIA);  
tumori gastro-intestinali: gruppi da IA) a VA) di rivendicazione 1 e gruppo VIA);  
i composti del gruppo VI A) hanno formula generale



di rivendicazione 1, in cui t = 1 sono i seguenti:



(Ia)



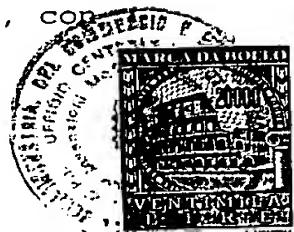
(Ib)

in cui:

$R_1$  è il gruppo  $OCOR_3$ ; dove  $R_3$  è metile, etile o alchile  $C_3-C_5$  lineare o ramificato, o il residuo di un eterociclo ad un solo anello avente 5 o 6 atomi che può essere aromatico, parzialmente o totalmente idrogenato, contenente uno o più etero-atomi scelti indipendentemente fra O, N e S;

$R_2$  è idrogeno, idrossi, alogeno, alchile da 1 a 4 atomi di C, lineare o ramificato quando possibile, alcossile da 1 a 4 atomi di C, lineare o ramificato quando possibile; un perfluoroalchile da 1 a 4 atomi di C, lineare o ramificato quando possibile, ad esempio trifluorometile, nitro, ammino, mono- o di- $(C_{1-4})$  alchilamino;

$R_1$  ed  $R_2$  presi assieme sono il gruppo diossimetilene, con



la condizione che quando  $X = NH$ , allora  $X_1$  è etilene e  $R_2 = H$ ;  $R_1$  non può essere OCOR, nella posizione 2 quando  $R_3$  è metile; nI essendo un intero 0 o 1; preferibilmente in Ia)  $X$  è uguale O o NH,  $R_1$  è acetossi, preferibilmente in posizione 3 o 4, più preferibilmente in posizione orto rispetto al CO.  $X_1$  è etilene o  $(CH_2CH_2O)_2$ ,  $R_2$  è idrogeno o alogeno, più preferiti sono i composti A  $X_1 NO_2$  seguenti: 3-acetossi-N-(2-nitrossietil)-benzammide, 4-acetossi-N-(2-nitrossietil)-benzammide, 3-acetossi-N-(5-nitrossipentil)-benzammide, 2-acetossi-N-(5-nitrossipentil)-benzammide, N-2-(nitrossietil)-2-propionossi-benzammide, 2-acetossi-2-nitrossietilbenzoato, 2-acetossi-N-(cis-2-nitrossicicloesil)-benzammide, 2-acetossi-4-cloro-N-(2-nitrossietil)-benzammide, N-(2-nitrossietil)-2-((4-tiazolindinil)carbonilossi)-benzammide idrocloruro, 2-nicotinoilossi-N-(2-nitrossietil)-benzammide, 2-acetossi-5-nitrossipentilbenzoato; preferibilmente in Ib)  $R_3 = CH_3$ , nI = 0;  $X$  è uguale a O,  $X_1$  è etilene; in questo caso Ib) è il residuo dell'acido acetilsalicilsalicilico.

Milano, 4 SET. 1996

p. NICOX S.A.

SAMA PATENTS

(Daniele Sama)